Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. K. Kochsiek

UNTERSUCHUNGEN ZUM WIRKMECHANISMUS EINES DISACCHARIDASEINHIBITORS

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Bräuninger
aus Tübingen

Würzburg, den 30. April 1981

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. K. Kochsiek

UNTERSUCHUNGEN ZUM WIRKMECHANISMUS EINES DISACCHARIDASEINHIBITORS

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Wolfgang Bräuninger
aus Tübingen

Würzburg, den 30. April 1981

Referent:	Professor Dr.med. H. Kasper
Korreferent:	Professor Dr.med. K. Kochsiek
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
	1. Eingrenzung des Problems	1
	2. Kohlenhydratspaltung durch Disaccharidasen	1
	3. Eingeschränkte Aktivität der Disaccharidasen bei Disaccharidase-Mangel	2
	4. Herstellung und Wirkmechanismus eines Glucosidase-Inhibitors	4
B.	FRAGESTELLUNG	6
	1. Untersuchungen an normalgewichtigen, freiwilligen Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer	6
	2. Untersuchungen an kolektomierten Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer	7
	3. Untersuchungen an hyperlipämischen Patienten (Typ IV) mit einem Glucosidase-Hemmer	7
C.	METHODIK	8
	1. Untersuchungen an normalgewichtigen, freiwilligen Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer	8
	2. Untersuchungen an kolektomierten Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer	10
	3. Untersuchungen an hyperlipämischen Patienten (Typ IV) mit einem Glucosidase-Hemmer	11
D.	ERGEBNISSE	13
	1. Untersuchungen an normalgewichtigen, freiwilligen Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer	13
	2. Untersuchungen an kolektomierten Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer	30
	3. Untersuchungen an hyperlipämischen Patienten (Typ IV) mit einem Glucosidase-Hemmer	43
E.	DISKUSSION	45
	1. Untersuchungen an normalgewichtigen, freiwilligen Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer	45
	2. Untersuchungen an kolektomierten Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer	46
	3. Untersuchungen an hyperlipämischen Patienten (Typ IV) mit einem Glucosidase-Hemmer	47
	LITERATURVERZEICHNIS	I - III

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0109

A. EINLEITUNG

1) Eingrenzung des Problems

Patienten mit Diabetes mellitus und Adipositas bzw. Hyperlipidämie (Typ IV) sollten die Kohlenhydratzufuhr einschränken und den Verzehr von Kohlenhydraten über den Tag gleichmäßig verteilen, um postprandialen Hyperglykämien und damit einer vermehrten Triglyzeridsynthese vorzubeugen.
Mit dem gleichen Ziel wird versucht, die Glukoseresorption im Darm medikamentös zu verzögern. Vor wenigen Jahren wurde über einen α-Amylase-Inhibitor berichtet, der den Stärkeabbau hemmt, wodurch nachfolgend die Synthese von Triglyzeriden und deren Speicherung im Fettgewebe vermindert werden (19, 30, 31). Ähnliche Ergebnisse erhielt man bei Rohrzuckerbelastungstests unter Gabe eines Sucrase-Hemmers (32).
Ein größerer therapeutischer Wert kommt aber einem neuen Glucosidase-Inhibitor (im folgenden als "Inhibitor" bezeichnet) zu, der sowohl den Stärke- als auch den Rohrzuckerabbau vermindert (34). Es handelt sich dabei um einen Glykosidhydrolasen-Inhibitor (5).
Ziel dieser Arbeit ist es, diese neue Substanz bei gesunden und total kolektomierten Versuchspersonen einzusetzen sowie an Patienten mit Hyperlipidämie (Typ IV) therapeutisch zu erproben.

2) Kohlenhydratspaltung durch Disaccharidasen

α-Glykosidhydrolasen sind Schlüsselenzyme bei der Kohlenhydratverdauung. Unter physiologischen Bedingungen geht der Abbau von Stärke und Glykogen durch die pankreatische α-Amylase, dem wichtigsten Enzym der Kohlenhydratverdauung, bis zur Maltose. Das Disaccharid Maltose wird weiter durch die Disaccharidase (α-Glucosidase) Maltase in 2 Moleküle Glukose aufgespalten (17). Laktase, die klinisch wichtigste Disaccharidase, hydrolysiert Laktose zu Glukose und Galaktose (10).

Der menschliche Dünndarm enthält 6 Disaccharidasen verschiedener Substratspezifität (vergl. Tab. 1):

Tab. 1: Disaccharidasen des menschlichen Dünndarms

Enzym	Substrat
Maltase Ia = Isomaltase	Isomaltose, Maltose
Maltase Ib = Sucrase	Sucrose, Maltose
Maltase II	Maltose
Maltase III	Maltose
Trehalase	Trehalose
Laktase	Laktose, Zellobiose

Biochemisch entsteht die Glykosidbindung eines Disaccharids durch Reaktion eines Monosaccharids mit einer Hydroxylgruppe eines anderen Monosaccharids. Die Glykosidbindung wird durch Kochen in Säure zum freien Monosaccharid und freien Alkohol hydrolysiert. Die Spezifität glykosidspaltender Enzyme unterscheidet sich je nach der Natur der Monosaccharid-Einheiten und des Alkohols des betreffenden Glykosids. Digestive und absorptive Vorgänge spielen sich in der Bürstensaummembran des Enterozyten (Bürstensaumzelle) ab. In diesen Membranen finden sich neben Disaccharidasen auch Peptidhydrolasen, Enteropeptidase, alkalische Phosphatase etc. Somit stellt der Bürstensaum der Enterozyten den fließenden Übergang zwischen Digestion und Absorption dar. Die Aufnahme der absorbierbaren Teilchen erfolgt durch passive Diffusion, erleichterte Diffusion und aktiven, Natrium-abhängigen Transport (10).

3) Eingeschränkte Aktivität der Disaccharidasen bei Disaccharidase-Mangel

Die Aktivität der Disaccharidasen (Maltase, Isomaltase, Sucrase, Laktase, Zellobiase, Trehalase) nimmt von den proximalen zu den mittleren Dünndarmabschnitten hin zu und fällt zu den distalen Abschnitten hin wieder ab (1, 2,

4, 25). Infolge Enzymmangels oder aber infolge Enzymhemmung, wie durch den o.a. Inhibitor, können die anfallenden Zucker nicht gespalten und damit nicht absorbiert werden. Die Folge ist ein Anstieg des osmotischen Druckes, der zu einer erheblichen Zunahme des Initialvolumens führt. Im Kolon erfolgt ein Abbau der Zucker durch die dort physiologisch vorkommenden Bakterien. Die dabei entstehenden Abbauprodukte, besonders die Milch- und die Essigsäure sowie CO_2, wirken durch Steigerung der Osmolarität und Senkung des pH-Wertes irritierend auf die Kolonschleimhaut. Die Folge sind wäßrige, häufig saure Durchfälle (pH 4,5 - 6), Flatulenz, Völlegefühl, laute Darmgeräusche und Bauchschmerzen. Bei Kindern kann es zur Dehydrierung kommen (10).

Der schon länger bekannte fermentative Durchfall wird auf einen Mangel an Disaccharidasen (17, 28) und eine Störung des Aldose-Transfers (28) zurückgeführt, die eine Kohlenhydratintoleranz verursachen. Einen reversiblen Disaccharidase-Mangel fand man bei Hyperazotämie und Urämie (23). Bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen ist die Aktivität der Laktase im Erwachsenenalter unterschiedlich oder fehlt sogar (22). Ein solcher primärer Laktasemangel ist die häufigste Ursache für eine Zuckerresorptionsstörung und soll bei etwa 15 % der Bevölkerung vorkommen. Der Laktasemangel ist wie bei der kongenitalen Form der Erkrankung wahrscheinlich genetisch fixiert, manifestiert sich aber erst im späteren Lebensalter. Das o.g. klinische Bild tritt charakteristischerweise 30 - 120 Minuten nach Verzehr von Milch auf. Die Symptome sind dosisabhängig, korrelieren jedoch nicht immer mit der noch vorhandenen Enzymaktivität.
Der erworbene sekundäre Laktasemangel entsteht als Folge von Dünndarmschleimhaut-Läsionen. Vorwiegend ist hier die Laktase auf Grund ihrer Lokalisation an der Spitze der Mikrovilli betroffen. Zu den zahlreichen Erkrankungen mit sekundärem Laktasemangel zählen u.a. Morbus Crohn, Zöliakie, Mukoviszidose, tropische Sprue und Morbus Whipple. Auch Patienten mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen wie Ul-

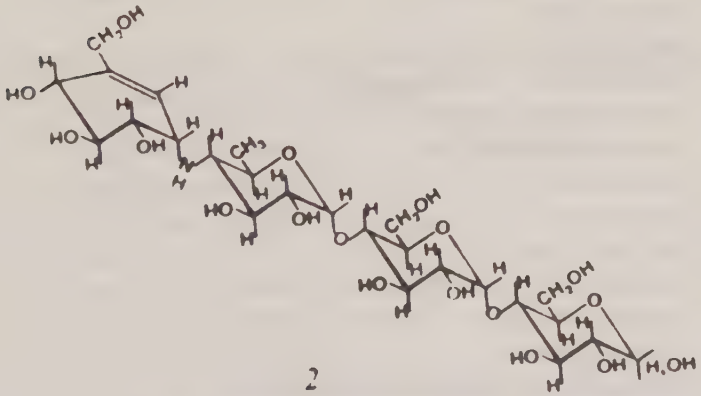
kusleiden, Colitis ulcerosa und Colon irritabile weisen gehäuft eine Laktose-Intoleranz auf (10).
Ein symptomatischer Disaccharidase-Mangel kann z.B. bei Alkoholikern auftreten (27).
Eine Hemmung der Glucosidase-Aktivität durch Aldonolacton (21) (Lactone sind innere Ester der Hydroxycarbonsäuren) und eine Abnahme der Aktivität bei Applikation von Bencyclan-Hydrogenfumarat (13) wurde bei Versuchen in den letzten Jahren festgestellt. Eine signifikante Abschwächung der Disaccharidase-Aktivität im Dünndarm von Ratten nach Verfüttern einer durch Maillard-Reaktion veränderten Diät stellten Chong et al. (6) fest. Die bei den Versuchstieren auftretende Diarrhoe beruht aber nicht nur auf der veränderten Enzymaktivität, sondern ist z.T. durch die Maillard-Produkte selbst induziert.
Auch verschiedene Antibiotika können nach oraler Applikation bei Erwachsenen eine reversible Malabsorption und Steatorrhoe induzieren (11, 20, 33). Eine Hemmung oder Reduktion von Disaccharidase-Aktivitäten durch Antibiotika konnte nur nach extrem hohen Dosen beobachtet werden (26).
Bei fast allen wirksamen Zytostatika wird neben schweren morphologischen Mukosaveränderungen bis zur Zottenatrophie mit konsekutiver Malabsorption und Durchfällen (bei Mitosehemmern) eine Verminderung der Enzymsynthese, insbesondere der Disaccharidasen, beobachtet (10).

4) Herstellung und Wirkmechanismus eines Glucosidase-Inhibitors

Der Inhibitor, ein α-Glucosidase-Hemmer, ist ein Oligosaccharid bakteriellen Ursprungs mit einem Molekulargewicht von 645 (5). Er ist eine ungesättigte zyklische Alkoholeinheit, gebunden an einen Aminozucker. Die Seitenkette besteht aus zwei α-1,4-gebundenen Glykopyranoseeinheiten (34). Hemmsubstanzen für α-Glykosidasen, die auf die α-Amylase des Pankreas und auf die Sucrase- und Maltase-Aktivität des Darms einwirken, wurden aus Kulturbrühen von

Aktinomyzeten gewonnen (14). Die hemmenden Anteile wurden als Peptide oder Oligosaccharide identifiziert. Inhibitoren mit Kohlenhydratcharakter, die auf α-Amylase und Sucrase/Maltase einwirken, wurden hauptsächlich aus den Aktiniplanes-Stämmen SE 50, SE 82 und SB 18 synthetisiert (34).

Die Sucrase-Aktivität wird durch den Inhibitor kompetitiv gehemmt (9). Seine Affinität zu Sucrase ist 14 600 - fach größer als zu Sucrose ($K_m = 1{,}9 \cdot 10^{-2}$ mol/l) (5). In vivo hemmt der Inhibitor auch den intestinalen Abbau von Stärke und Dextrinen. Der Inhibitor bleibt mehrere Stunden stabil in verdünnten Säuren (0,1 n HCl) und in verdünnten Laugen (0,1 n NaOH), bei pH 7 und Körpertemperatur (37 - 40°C). Durch intestinale Enzyme wird die Substanz nicht zerstört. Die Resorption aus dem Darm beträgt weniger als 1 %. Die Ausscheidung der resorbierten Menge erfolgt vollständig über die Niere (3).



2

Abb. 1: Molekülstruktur des Inhibitors

B. FRAGESTELLUNG

1. Untersuchungen an normalgewichtigen, freiwilligen Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer

Wie beeinflußt der Inhibitor folgende Parameter:

1.1 Körpergewicht
1.2 Stuhl
1.2.1. tägliches Stuhlgewicht
2. Zahl der täglichen Stuhlentleerungen
3. Fettgehalt des Tagesstuhls
4. Stickstoffgehalt des Tagesstuhls
5. Trockengewicht des Tagesstuhls
6. Feuchtigkeitsgehalt des Tagesstuhls
7. Energiegehalt des Trockenstuhls
8. Energiegehalt des Feuchtstuhls
9. Laktatgehalt des Tagesstuhls
10. pH des Tagesstuhls
1.3 venöses Blut
1.3.1. Insulingehalt postprandial
2. Glukosegehalt postprandial
1.4 Zusatzuntersuchungen vor bzw. am Ende einer Versuchsperiode
1.4.1. Gesamtbilirubin, GOT, GPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase i.S.
2. Fe, Ca, K, Na i.S.
3. Kreatinin, Harnstoff-N, Harnsäure i.S.
4. Eiweiß i.S. und im Urin
5. Harnsediment
6. Blutbild, Differentialblutbild
1.5.1. körperliches Befinden während der Studie
2. Hunger, Appetit
3. makroskopische Stuhlveränderungen

2. Untersuchungen an kolektomierten Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer

Wie beeinflußt der Inhibitor folgende Parameter:

2.1 Stuhluntersuchungen

2.1.1. tägliches Stuhlgewicht
2. Anzahl der täglichen Stuhlentleerungen
3. Feuchtigkeitsgehalt des Tagesstuhls
4. Trockengewicht des Tagesstuhls
5. Energiegehalt des Trockenstuhls
6. Energiegehalt des Feuchtstuhls
7. Fettgehalt des Tagesstuhls
8. Stickstoffgehalt des Tagesstuhls
9. Laktatgehalt des Tagesstuhls
10. Kohlenhydratgehalt des Tagesstuhls
11. pH des Tagesstuhls

2.2.1. körperliches Befinden während der Studie
2. Hunger, Appetit
3. makroskopische Stuhlveränderungen

3. Untersuchungen an hyperlipämischen Patienten (Typ IV) mit einem Glucosidase-Hemmer

Wie beeinflußt der Inhibitor folgende Parameter:

3.1.1. Körpergewicht
2. Triglyzeridgehalt im Serum

3.2.1. Cholesterin im Serum
2. Harnsäure im Serum
3. Glukose im Blut

3.3 Zusatzuntersuchungen

3.3.1. GOT, GPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase im Serum
2. Kreatinin, Harnstoff im Serum
3. Fe, Ca im Serum
4. Eiweiß im Serum und im Urin
5. Urinsediment
6. Blutbild, Differentialblutbild

3.4.1. Hunger, Appetit
2. Nebenwirkungen

C. METHODIK

1. Untersuchungen an normalgewichtigen, freiwilligen Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer

1.1 Art der Studie: kontrolliert, randomisiert

1.2 Versuchspersonen: 4 männliche Probanden (Studenten der Universitäten Würzburg und Marburg) im Alter zwischen 24 und 28 Jahren; darmgesund und ohne Obstipation.

Tab. 2: Angaben zur Person der freiwilligen Versuchspersonen zu Beginn der Studie

Random Nr.	Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Körpergröße (cm)	Gesundheitszustand
1	28	73,7	176	gut
2	26	58,2	168	gut
3	24	83,5	184	gut
4	25	68,2	176	gut

1.3 Prüfablauf:

Der zweiwöchige Versuch gliedert sich in eine jeweils einwöchige Verum- und Placebo-Periode. Die Reihenfolge ist nicht bekannt. Die Probanden werden für den Versuch stationär aufgenommen und erhalten mit 4 Mahlzeiten täglich Normalkost mit 2300 Kcal. Die Zusammensetzung ist für alle 4 Probanden gleich berechnet. Die Nährstoffrelation von Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Fett- und Ballaststoffanteil wird über die gesamte Versuchsdauer konstant nach Nahrungsmitteltabellen von Souci-Fachmann-Kraut zusammengestellt. Die Mahlzeiten werden von der Diätküche zubereitet.

Tab. 3: Zusammensetzung und Nährstoffrelation der Versuchsdiät der freiwilligen Versuchspersonen

Kohlenhydrate	320 g/Tag	= 55 kal%
Fett	70 g/Tag	= 30 kal%
Eiweiß	80 g/Tag	= 15 kal%

Der Kohlenhydratanteil setzt sich zusammen aus 220 g Stärke, 60 g Zucker und 60 g Mono- und Disacchariden.

1.4 Stuhluntersuchungen:

Der Stuhl wird tageweise gesammelt. Die Exkremente der ersten beiden Tage einer jeden Periode werden verworfen. Vom homogenisierten Mischstuhl der folgenden 5 Tage werden nach Bestimmung des Feuchtgewichts jeweils Proben zur Bestimmung des Fettgehalts (Methode nach van de Kamer) und des Stickstoffgehalts (Methode nach Kjeldahl) entnommen sowie der pH-Wert mit pH-Papier bestimmt. Das Laboratorium für chemische und bakteriologische Darmdiagnostik Dr. Flasshoff in Bad Kissingen führte die Energiebestimmungen in einem IKA-Kalorimeter der Fa. Jahnke und Kunkel, die Laktatbestimmung (Methode nach Lebensmittelanalysen der Fa. Boehringer, modifiziert nach Dr. Flasshoff: in einem fett- und proteinfreien Filtrat) sowie die Bestimmung des Wassergehalts und des Trockengewichts (Lufttrockenschrank bei 105°C) durch.

1.5 Blutuntersuchungen:

Im venösen Blut, 1 Stunde postprandial entnommen, werden täglich Glukose (Hexokinasemethode) und Insulin (Phadebas Insulintest) bestimmt.

1.6 Verträglichkeit:

Vor Beginn und am Ende der ersten sowie am Ende der zweiten Versuchsperiode werden die Parameter zur objektiven Verträglichkeit bestimmt.

1.7 Berechnung der Signifikanz:

t-Test für ungepaarte Werte nach Student auf Hewlett-Packard-Computer 9815 A unter Zuhilfenahme der Geigy-Tabellen.

1.8 Dosierung des Inhibitors und des Placebos:

1 Tablette des Inhibitors mit 100 mg Wirkstoff bzw.
1 Tablette des Placebos zu jeder Mahlzeit. Die Tabletten werden mit dem ersten Bissen der Mahlzeit unzerkaut geschluckt.

1.9 Konstante Prüfverhältnisse:

Die Probanden sollen die Klinik möglichst nicht verlassen, um zu gewährleisten, daß keine zusätzliche Nahrungszufuhr erfolgt und keine Stuhlportion verlorengeht.

2. Untersuchungen an kolektomierten Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer

2.1 Art der Studie: Einfachblind, crossover

2.2 Patienten:

3 total kolektomierte Patienten (1 männlich, 2 weiblich). Alle 3 Patienten wurden ca. ein halbes Jahr nach der Operation zu einem 10 - 12-tägigen Aufenthalt in die Klinik einbestellt. Während dieser Zeit wurden sie nach einem berechneten Kostplan der Diätküche verpflegt (vergl. Tab. 4).

Tab. 4: Zusammensetzung und Nährstoffrelation der Diät für kolektomierte Patienten

Kohlenhydrate	275 g/Tag	= 55 kal%
Fett	60 g/Tag	= 30 kal%
Eiweiß	75 g/Tag	= 15 kal%

Eine Mahlzeit enthielt 69 g Kohlenhydrate. Davon entfielen 62,5 % (ca. 43 g) auf Stärke und 18,8 % (ca. 13 g) auf Saccharose. Die Patienten erhielten 4 Mahlzeiten am Tag.
Der Versuch sah einen 12-tägigen stationären Aufenthalt vor, der sich in eine 2-tägige Vorbereitungsphase mit Normalkost ohne Medikation und eine je 5-tägige Verum- bzw. Placebo-Periode mit Versuchskost aufgliedern sollte. Unter Berücksichtigung zeitlicher und beruflicher Gründe seitens der Patienten war jedoch ein einheitlich langer Aufenthalt nicht zu erreichen. Der zeitliche Ablauf des Versuchs gliederte sich bei den einzelnen Patienten wie folgt auf:

Herr Sch. (45 Jahre, 176 cm, 85,2 kg)

Aufenthalt 14 Tage
1. und 2. Tag Vorbereitung, Normalkost
3. - 7. Tag Placebo, Versuchskost
8. - 14. Tag Inhibitor, Versuchskost
Am 4. bzw. 5. Tag zusätzlich ein Apfel bzw. eine Birne außerhalb des Kostplans.

Frau M. (34 Jahre, 159 cm, 43,9 kg)

Aufenthalt 9 Tage
1. - 4. Tag Placebo, Versuchskost
5. - 9. Tag Inhibitor, Versuchskost

Frau K. (23 Jahre, 171 cm, 55,2 kg)

Aufenthalt 10 Tage
1. - 6. Tag Inhibitor, Versuchskost
7. - 9. Tag Placebo, Versuchskost
10. Tag keine Medikation (verweigert)

2.3 Stuhluntersuchungen: wie Teil 1

2.4 Berechnung: wie Teil 1

2.5 Dosierung des Inhibitors und des Placebos: wie Teil 1

3. Untersuchungen an hyperlipämischen Patienten (Typ IV) mit einem Glucosidase-Hemmer

3.1 Art der Studie: Doppelblind, cross over, vollrandomisiert

3.2 Patienten:

20 Patienten, die bereits längerfristig (mindestens 2 Monate) von der Stoffwechselambulanz kontrolliert werden. Körpergewicht bei der Aufnahme in die Studie: Broca-Index mindestens 1,15 (Broca-Index = Istgewicht/Normalgewicht). Triglyzeridmittelwert aus den letzten beiden Bestimmungen mindestens 200 mg%, Harnzucker während der Vorbeobachtung negativ. Keine Behandlung mit Lipidsenkern oder Appetithemmern. Im Falle

einer solchen Vorbehandlung müssen die Medikamente 3 Wochen vor Prüfbeginn bzw. Bestimmung der beiden Vorwerte abgesetzt werden.

3.3 Ausschlußkriterien:

Myokardinfarkt vor weniger als 3 Monaten, Leber- und Niereninsuffizienz, Erkrankungen der blutbildenden Organe, Enteropathien, konzeptions- und gebärfähige Frauen.

3.4 Prüfablauf:

Die Patienten halten mindestens 3 Wochen vor Prüfbeginn und während der gesamten Studiendauer eine Adipositas-Standarddiät (1340 kcal, kohlenhydratreiche Kost) ein. Nach Randomisierungsplan werden die Patienten laufend in die Studie aufgenommen. Im Doppelblindverfahren erhalten sie während einer 9-wöchigen Behandlungsperiode entweder Tabletten mit dem Inhibitor oder das Placebo. 3 - 4 Mahlzeiten täglich werden empfohlen. In 3-wöchigen Abständen werden Triglyzeride, Körpergewicht, Glukose, Cholesterin und Harnsäure bestimmt und die subjektive Verträglichkeit registriert. Zusätzlich werden zu Beginn und am Ende der ersten Versuchsperiode (nach 9 Wochen) sowie am Ende der zweiten Versuchsperiode (nach 18 Wochen) die Parameter wie unter B 3.2 d-i sowie die subjektive und objektive Verträglichkeit kontrolliert.

3.5 Dosierung des Inhibitors und des Placebos: wie Teil 1

3.6 Konstante Prüfverhältnisse:

Zur Konstanthaltung der Prüfverhältnisse sollen die Diätvorschriften und eventuelle Alkoholkonsumgewohnheiten nicht geändert werden.

D. ERGEBNISSE

1. Untersuchungen an normalgewichtigen freiwilligen Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer

Anmerkung zu den Stuhluntersuchungen (1.2):
Die Angaben für Fett und Stickstoff sind Mittelwerte aus jeweils 2 Bestimmungen. In der Placebo-Periode setzte Proband Nr. 4 am zweiten Behandlungstag keinen Stuhl ab, am vierten Behandlungstag setzten die Probanden Nr. 1 und 2 keinen Stuhl ab. In den Tabellen wird an den betreffenden Stellen Null eingesetzt. Der Mittelwert für eine Periode ergibt sich aus allen Einzelwerten dieser Versuchsperiode.

Die Stuhlmenge von 22,5 g am ersten Behandlungstag in der Placebo-Periode bei Proband Nr. 3 reichte nur zur Bestimmung von Fett und Stickstoff aus. In den übrigen Tabellen wird an entsprechender Stelle Null eingesetzt.

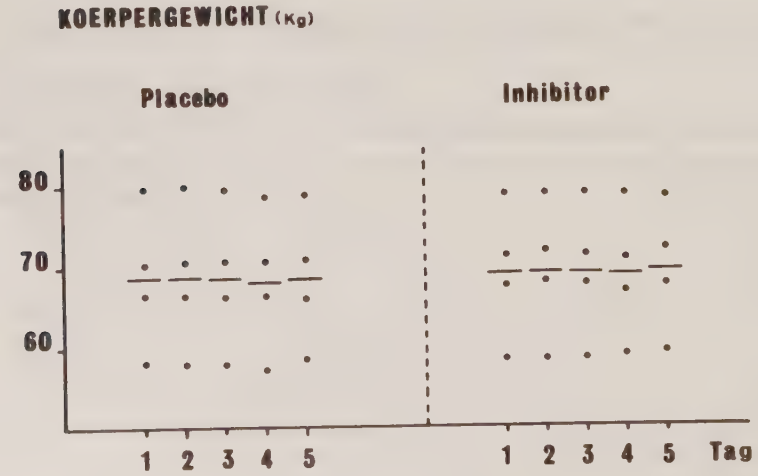
1.1 Körpergewicht

Die Mittelwerte der Inhibitor-Periode (69,22 ± 7,47 kg) und der Placebo-Periode (68,62 ± 7,99 kg) unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,1$).

Tab. 5: Körpergewicht (kg) der Probanden während der Inhibitor- und der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
1	71,2	58,0	79,2	67,4
2	71,2	58,3	78,8	67,4
3	71,5	58,5	79,1	67,8
4	71,8	58,5	78,9	68,0
5	71,5	58,6	79,0	67,9
6	71,0	59,0	78,9	66,8
7	72,2	59,2	78,7	67,5
		Placebo-Periode		
1	72,1	58,5	81,2	67,1
2	71,4	58,5	81,2	67,0
3	70,3	58,3	79,8	66,5
4	70,9	58,1	80,0	66,4
5	70,9	57,9	79,7	66,3
6	70,8	57,1	78,8	66,5
7	70,9	58,1	79,0	66,1

Abb. 2: Körpergewicht der Probanden während der Inhibitor- und der Placebo-Periode



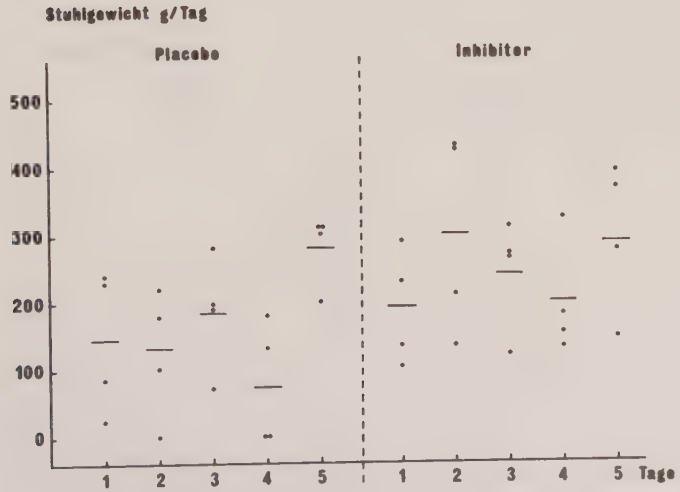
1.2.1 tägliche Stuhlmenge

Die Mittelwerte der Inhibitor-Periode (245,3 ± 105,7 g) und der Placebo-Periode (163,3 ± 106,1 g) unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$).

Tab. 6: Stuhlfeuchtgewicht (g) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
1	103	229	287	155
2	429	212	436	137
3	267,5	273	314	121
4	155,5	178	326	126
5	265	356	391	144
		Placebo-Periode		
1	239	233	22,5	88
2	102	218	179	0
3	196	73	283	190
4	0	0	131	182
5	312	305	311	196

Abb. 3: Stuhlfeuchtgewicht (g/Tag) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



1.2.2 Anzahl der täglichen Stuhlentleerungen

Im Mittel stehen der Inhibitor-Periode mit 1,2 ± 0,41 Stuhlentleerungen pro Tag 0,85 ± 0,37 Stuhlentleerungen pro Tag in der Placebo-Periode gegenüber. Die Mittelwerte unterscheiden sich signifikant ($p < 0{,}005$).

Tab. 7: Anzahl der Stuhlentleerungen/Tag

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
3	1	1	1	2
4	2	1	1	1
5	2	1	1	1
6	1	1	1	1
7	1	2	1	1
		Placebo-Periode		
3	1	1	1	1
4	1	1	1	0
5	1	1	1	1
6	0	0	1	1
7	1	1	1	1

(ohne Abbildung)

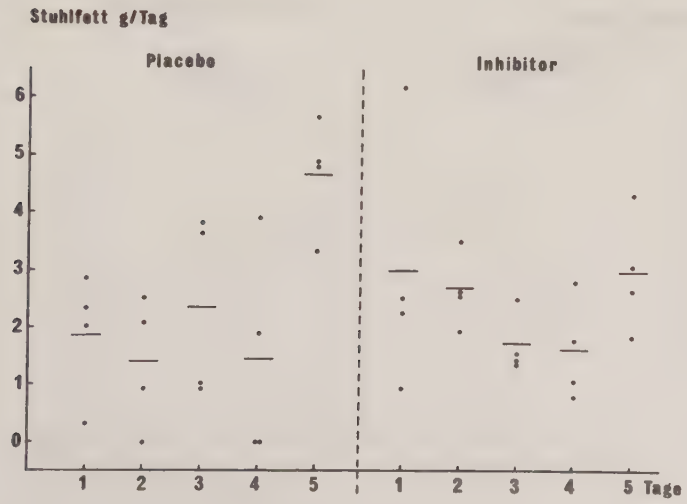
1.2.3 Fettgehalt des Stuhls

Der mittlere Fettgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 2,4 ± 1,3 g und in der Placebo-Periode 2,3 ± 1,7 g. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 8: Fettgehalt (g) der Stühle in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
3	0,97	2,49	2,26	6,18
4	2,65	1,97	2,57	3,51
5	1,58	1,40	1,45	2,52
6	1,10	0,81	1,79	2,82
7	1,86	3,09	4,33	2,66
		Placebo-Periode		
3	2,06	2,80	0,28	2,33
4	0,93	2,52	2,15	0
5	0,93	1,02	3,82	3,65
6	0	0	1,89	3,92
7	3,33	4,78	5,66	4,89

Abb. 4: Fettgehalt der Stühle (g/Tag) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



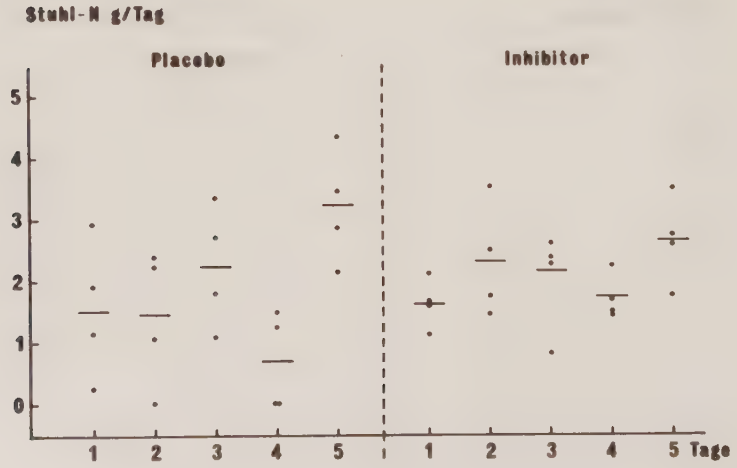
1.2.4 Stickstoffgehalt des Stuhls

Der mittlere Stickstoffgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 2,1 ± 0,7 g und in der Placebo-Periode 1,9 ± 1,3 g. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 9: Stickstoffgehalt (g) der Stühle in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
3	1,13	2,12	1,62	1,66
4	3,54	1,78	2,50	1,47
5	2,38	2,29	2,62	1,32
6	1,72	1,46	2,25	1,49
7	2,75	2,62	3,51	1,78
		Placebo-Periode		
3	1,85	2,97	0,25	1,16
4	1,08	2,24	2,43	0
5	1,80	1,08	3,34	2,69
6	0	0	1,24	1,47
7	2,16	4,36	3,47	2,87

Abb. 5: Stickstoffgehalt (g/Tag) der Stühle in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



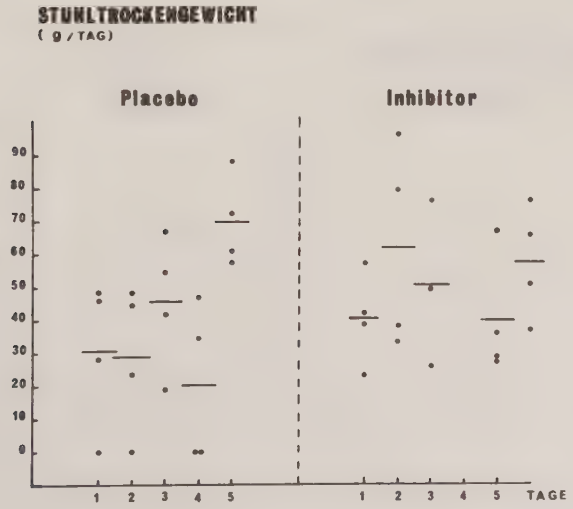
1.2.5 Trockengewicht des Stuhls

Das mittlere Trockengewicht beträgt in der Inhibitor-Periode 50,2 ± 20,8 g und in der Placebo-Periode 39,2 ± 25,8 g. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p < 0,1$).

Tab. 10: Trockengewicht (g) der Stühle in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
3	23,5	42,6	57,4	39,1
4	79,7	38,6	96,7	33,4
5	49,7	50,2	76,6	25,9
6	28,6	36,4	67,2	28,0
7	51,1	65,9	76,6	37,2
		Placebo-Periode		
3	48,8	46,2	0	28,2
4	23,4	48,4	44,5	0
5	42,0	19,0	66,9	54,7
6	0	0	34,8	47,3
7	57,5	72,6	88,5	60,9

Abb. 6: Trockengewicht (g/Tag) der Stühle in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



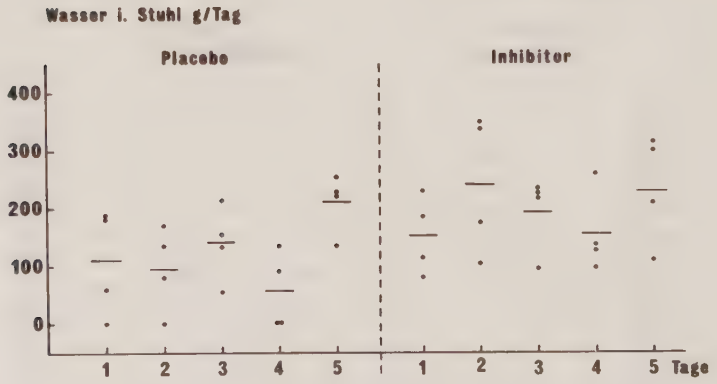
1.2.6 Feuchtigkeitsgehalt des Stuhls

Der mittlere Feuchtigkeitsgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 195,1 ± 86,4 g und in der Placebo-Periode 122,7 ± 83,2 g. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0{,}025$).

Tab. 11: Feuchtigkeitsgehalt (g H_2O) der Stühle in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
3	79,5	186	230	116
4	349	174	339	104
5	218	223	237	95
6	127	137	259	98
7	209	300	314	107
		Placebo-Periode		
3	191	187	0	60
4	78,5	170	135	0
5	154	54	216	135
6	0	0	96,5	135
7	254	358	223	135

Abb. 7: Feuchtigkeitsgehalt (g/Tag) der Stühle in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



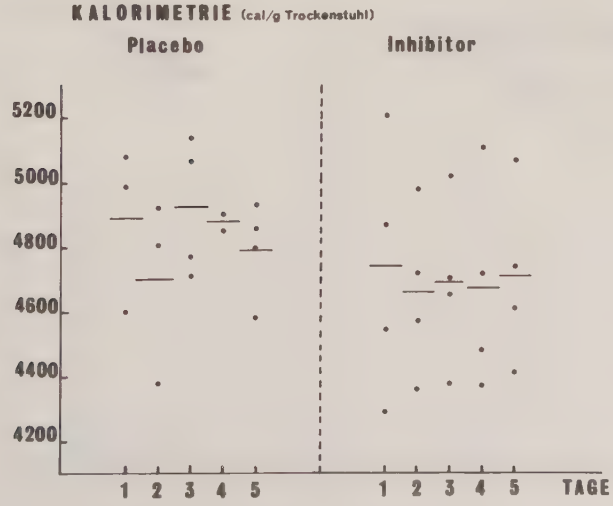
1.2.7 Energiegehalt des Trockenstuhls

Der Energiegehalt beträgt im Mittel in der Inhibitor-Periode 4694,4 ± 270,9 cal/g und in der Placebo-Periode 4837,5 ± 199,6 cal/g. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p < 0,1$).

Tab. 12: Energiegehalt des Trockenstuhls (cal/g) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
3	4546	4871	4344	5207
4	4576	4723	4366	4979
5	4705	4656	4379	5021
6	4376	4719	4486	5109
7	4609	4740	4410	5072
		Placebo-Periode		
3	4605	4986	0	5081
4	4382	4923	4804	0
5	4712	5068	4773	5140
6	0	0	4904	4854
7	4580	4933	4856	4799

Abb. 8: Energiegehalt des Trockenstuhls (cal/g) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



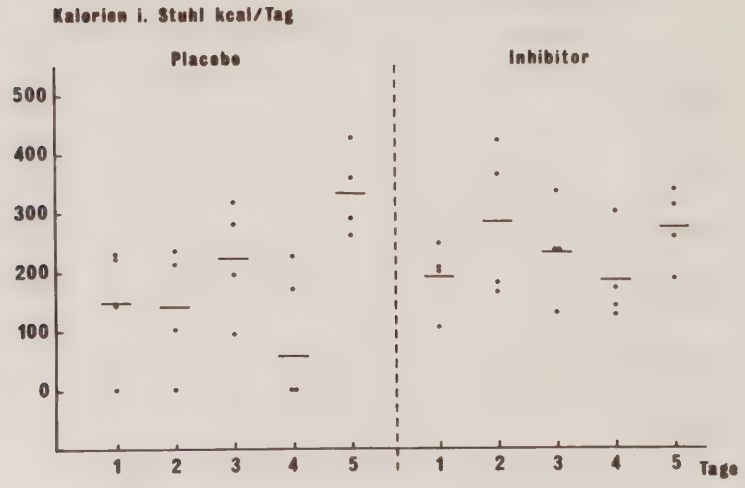
1.2.8 Energiegehalt des Feuchtstuhls

Der mittlere Energiegehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 233,8 ± 88,1 kcal und in der Placebo-Periode 189,4 ± 124,9 kcal. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,1$).

Tab. 13: Energiegehalt des Feuchtstuhls (kcal) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
3	107	208	249	204
4	364	182	422	166
5	234	234	335	130
6	126	172	302	143
7	236	352	338	189
		Placebo-Periode		
3	224	230	0	143
4	102,5	238	214	0
5	198	96,5	320	280
6	0	0	170	229
7	264	230	430	292

Abb. 9: Energiegehalt des Feuchtstuhls (kcal/Tag) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



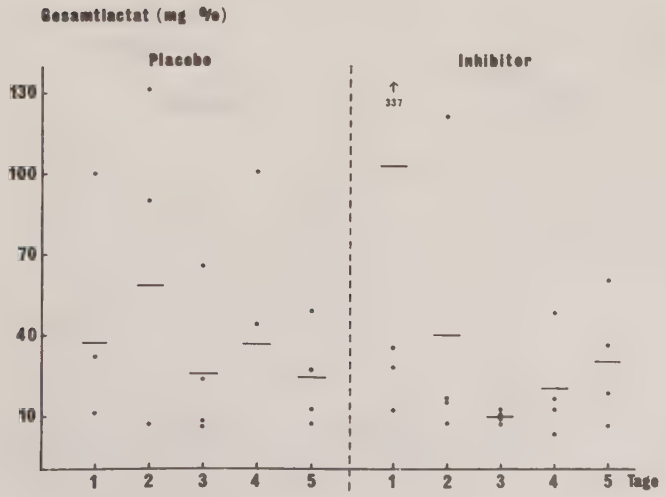
1.2.9 Laktatgehalt des Stuhls (D + L-Laktat)

Der mittlere Laktatgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 40,4 ± 74,9 mg% und in der Placebo-Periode 44,5 ± 41,1 mg%. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,49$).

Tab. 14: Laktatgehalt (mg%) der Stühle in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
3	28	12	337	35
4	16	7	121	15
5	9	7	10	12
6	48	3	12	16
7	36	6	18	60
		Placebo-Periode		
3	101	11	0	32
4	131	6	90	0
5	7	66	6	23
6	0	0	101	44
7	27	7	49	12

Abb. 10: Laktatgehalt (mg%/Tag) der Stühle in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



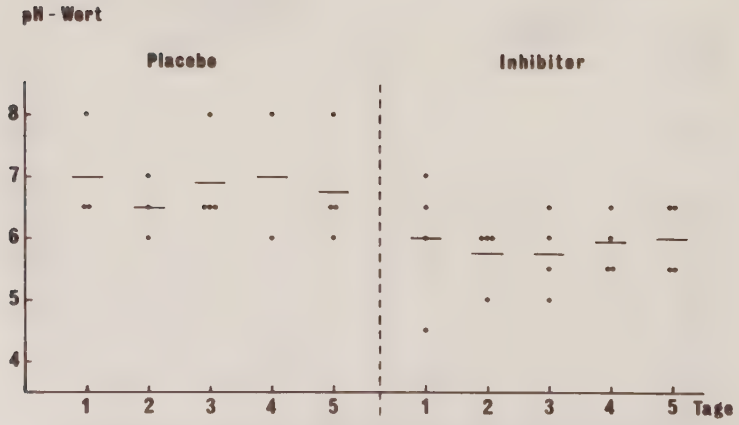
1.2.10 pH des Stuhls

Der mittlere pH beträgt in der Inhibitor-Periode 5,9 ± 0,63, in der Placebo-Periode 6,81 ± 0,75. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0{,}0025$).

Tab. 15: pH-Wert in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
3	6,5	4,5	6,0	7,0
4	6,0	6,0	5,0	6,0
5	6,0	5,5	5,0	6,5
6	6,0	5,5	5,5	6,5
7	6,5	5,5	5,5	6,5
		Placebo-Periode		
3	6,5	6,5	0	8,0
4	6,5	7,0	6,0	0
5	6,5	6,5	6,5	8,0
6	0	0	6,0	8,0
7	6,5	6,5	6,0	8,0

Abb. 11: pH-Wert in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



1.3 Blutuntersuchungen

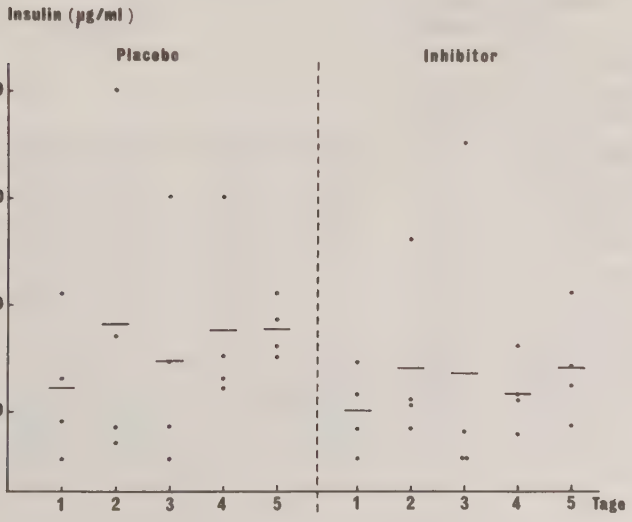
1.3.1 Insulin i.S.

Mit der angewandten Methode wurde bei einigen Bestimmungen die untere Meßgrenze (1 µg/ml Serum) unterschritten. In diesen Fällen ist in der Tabelle 1 (µg/ml) eingesetzt. Der mittlere Insulingehalt beträgt postprandial in der Inhibitor-Periode 15,34 ± 14,64 µg/ml, in der Placebo-Periode 22 ± 17,9 µg/ml. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,1$).

Tab. 16: Insulingehalt des Serums (µg/ml) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
3	1	19	13	3
4	12	42	11	6,5
5	5,8	1	1	60
6	5,5	11,7	13	22
7	14,5	7	18,3	32
		Placebo-Periode		
3	1	32	16	8
4	4	70	24	7
5	1	50	19	7
6	16	50	14	20
7	27	22	20	32

Abb. 12: Insulingehalt des Serums (µg/ml) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



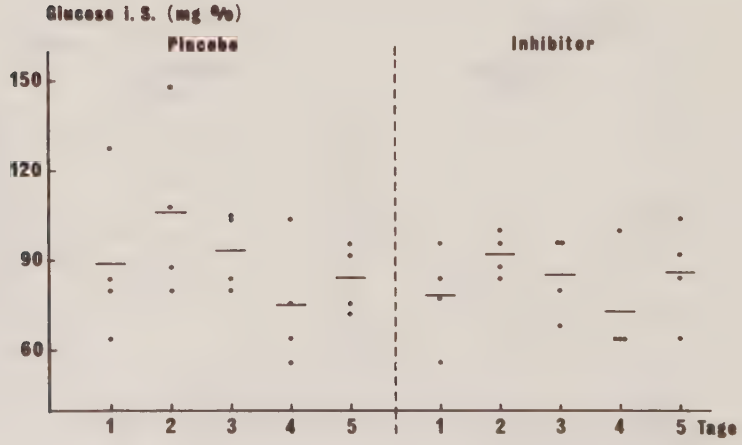
1.3.2 Glukose i.S.

Der mittlere Glukosegehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 82,9 ± 14,9 mg%, in der Placebo-Periode 89,5 ± 22,2 mg% postprandial. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 17: Blutzucker (mg%) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Prob. 1	Prob. 2	Prob. 3	Prob. 4
		Inhibitor-Periode		
1	84	78	56	96
2	96	88	84	100
3	80	68	96	96
4	64	64	64	100
5	64	84	92	104
		Placebo-Periode		
1	64	80	84	128
2	88	108	80	148
3	105	84	80	104
4	56	104	76	64
5	76	96	72	92

Abb. 13: Blutzuckergehalt (mg%) in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



1.4 Zusatzuntersuchungen

1.4.1 Gesamtbilirubin und die Enzyme GOT, GPT, Gamma-GT und alkalische Phosphatase lagen während des gesamten Versuchs bei allen Probanden im Normbereich.

1.4.2 Die Konzentrationen von Fe, Na, K und Ca i.S. lagen während des gesamten Versuchs bei allen Probanden im Normbereich.

1.4.3 Kreatinin, Harnstoff-N und Harnsäure i.S. lagen während des gesamten Versuchs bei allen Probanden im Normbereich.

1.4.4 und 1.4.5 Eiweiß im Serum sowie im Urin und das Harnsediment waren bei allen Probanden während des gesamten Versuchs normal.

Tab. 18: Ergebnisse der Zusatzuntersuchungen

	Ges. Bili mg%	GOT U/l	GPT U/l	Gamma GT U/l	Alkal. Phosph. U/l
Prob. 1	0,9	10	10	12	200
	0,8	12	9	12	155
	0,5	10	10	8	120
Prob. 2	0,8	10	8	12	160
	0,6	12	8	10	145
	0,7	15	10	8	150
Prob. 3	0,9	10	8	14	140
	0,5	10	9	8	110
	0,5	11	8	8	100
Prob. 4	0,8	11	12	24	230
	0,7	12	11	14	180
	0,8	14	9	16	175

	Fe mg%	Ca mval/l	K mval/l	Na mval/l	Kreatinin mg%	Harnstoff mg%	Harnsäure mg%	Eiw. i.S. g/dl
Prob. 1	128	4,3	3,6	136	0,9	16	6,2	6,6
	147	4,1	4,0	145	1,4	17	5,6	6,6
	82	4,7	4,0	142	1,2	17	5,7	7,5
Prob. 2	102	4,6	4,1	137	0,8	14	6,0	7,9
	121	4,1	4,2	144	1,1	14	5,8	6,9
	73	4,2	3,8	148	1,2	12	5,7	7,7
Prob. 3	83	4,3	4,0	137	0,9	16	6,2	7,5
	62	4,5	4,3	144	1,1	20	5,2	7,2
	86	4,4	4,0	143	1,2	18	5,2	7,6
Prob. 4	68	4,5	4,5	137	1,0	17	5,6	7,7
	105	4,2	4,4	142	1,1	16	6,0	7,9
	79	4,6	3,8	144	1,2	17	5,5	7,8

1.4.6 Das Blutbild war während des gesamten Versuchs bei allen Probanden normal. Im Differentialblutbild fällt bei allen Probanden die überwiegend an der oberen Normgrenze und weit darüber liegende Anzahl der Eosinophilen auf (4-14 %, normal 2-4 %). Einer bestimmten Phase des Versuchs sind die erhöhten Werte jedoch nicht zuzuordnen.

Tab. 19: Differentialblutbild (%)

	Lympho	Segm.k.	Eosin.	Stabk.	Monoz.	Baso.
Prob. 1	48	42	4	1	1	0
	42	50	4	1	3	0
	35	55	8	1	1	0
Prob. 2	35	53	6	0	3	2
	34	53	9	1	2	1
	41	46	10	0	3	0
Prob. 3	34	58	4	0	4	0
	35	56	6	0	3	0
	28	64	7	0	3	1
Prob. 4	45	43	6	0	4	2
	60	37	2	1	0	0
	45	40	14	0	1	0

Myelozyten, Plasmazellen, sonstige Zellen: 0

1.5.1 Körperliches Befinden während der Studie

Folgende Nebenwirkungen traten auf:

- Mäßige Flatulenz bei jeweils einem Probanden während der Inhibitor- und der Placebo-Periode.
- Mäßiger Meteorismus bei 2 Probanden während der Inhibitor-Periode.
- Starke Flatulenz bei jeweils 2 Probanden während der Inhibitor- und der Placebo-Periode.
- Starker Meteorismus bei einem Probanden während der Inhibitor-Periode.
- Mäßige Darmspasmen bei einem Probanden während der Inhibitor-Periode.
- Vorübergehende körperliche Schwäche bei einem Probanden während der Inhibitor-Periode.

Keinerlei Nebenwirkungen verspürte nur jeweils ein Proband während der Inhibitor- bzw. der Placebo-Periode.

Tab. 20: Anzahl der Probanden mit gastrointestinalen Nebenwirkungen

	gesamt	1. Inhib.per., 2. Placeboper.	1. Placeboper., 2. Inhibitorper.
unter beiden Behandlungen	2	1	1
nur bei Inhibitor	1	1	0
nur bei Placebo	1	0	1

1.5.2 Hunger, Appetit

Alle Probanden hatten während beider Versuchsperioden mäßiges Hungergefühl (= normal). Über Appetitlosigkeit in der Inhibitor-Periode berichtete ein Proband. Der Appetit der übrigen Probanden war in beiden Versuchsperioden mäßig (= normal).

1.5.3 Makroskopische Stuhlveränderungen

Ein Proband setzte während der Inhibitor-Periode einmal grauen, weichen Stuhl ab. Ein anderer Proband setzte während der Placebo-Periode einmal breiigen Stuhl ab. In der übrigen Zeit waren die Stühle aller Probanden fest und geformt.

Tab. 21: Hunger, Appetit und makroskopische Stuhlveränderungen in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Prob. Nr.	Behandlgs.-Periode	makroskop. Stuhlverändrg.	Appetit	Hunger	sonst. Beschw.
1	Vorperiode	nein	mäßig	mäßig	keine
	Inhib.per.	nein	mäßig	mäßig	keine
	Placeboper.	nein	mäßig	mäßig	keine
2	Vorperiode	nein	mäßig	mäßig	keine
	Placeboper.	nein	mäßig	mäßig	keine
	Inhib.per.	nein	mäßig	mäßig	keine
3	Vorperiode	nein	mäßig	mäßig	keine
	Placeboper.	breiig	mäßig	mäßig	keine
	Inhib.per.	nein	mäßig	mäßig	keine
4	Vorperiode	nein	mäßig	mäßig	keine
	Inhib.per.	grau, weich	nein	mäßig	Schwäche
	Placeboper.	nein	mäßig	mäßig	keine

2. Untersuchungen an kolektomierten Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer

Anmerkung: Bei Frau K. wurde die Placebo-Periode aus beruflichen Gründen vorzeitig abgebrochen. Deshalb stehen für jeden Parameter jeweils nur 2 Werte zur Verfügung, nachdem wie auch bei den beiden anderen Patienten jeweils der erste Medikationstag einer Versuchsperiode aus Gründen der Genauigkeit unberücksichtigt bleibt. Bei Frau K. ist deshalb ein rechnerischer Vergleich der Inhibitor- mit der Placebo-Periode nicht sinnvoll. Die unter den folgenden Punkten angegebenen Werte beziehen sich nur auf die Patienten Sch. und M. Der Vollständigkeit halber werden aber am Ende dieses Abschnitts die Untersuchungsergebnisse von Frau K. angefügt.

2.1.1 Anzahl der täglichen Stuhlentleerungen

- Patient Sch.: Die mittlere Anzahl der Stuhlentleerungen beträgt in der Inhibitor-Periode 4,33 $\pm$ 0,82 und in der Placebo-Periode 3,8 $\pm$ 0,45. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,1$).
- Patient M.: Die mittlere Anzahl der Stuhlentleerungen beträgt in der Inhibitor-Periode 4,5 $\pm$ 0,82 und in der Placebo-Periode 4,25 $\pm$ 0,5. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 22: Anzahl der Stuhlentleerungen/Tag bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

	Patient Sch.		Patient M.	
Vers.-tag	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	4	4	5	4
2	4	3	6	3
3	4	4	4	4
4	4	4	5	4
5	6	4		
6	4			

ohne Abbildung

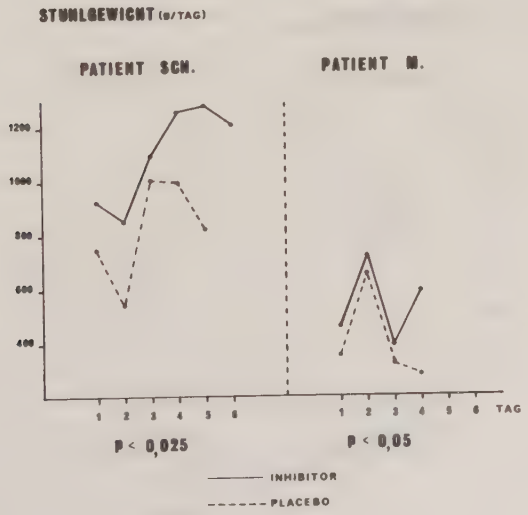
2.1.2 tägliches Stuhlgewicht

- Patient Sch.: Das mittlere Stuhlgewicht beträgt in der Inhibitor-Periode 1104,17 ± 177,9 g/Tag, in der Placebo-Periode 823,2 ± 190,83 g/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$).
- Patient M.: Das mittlere Stuhlgewicht beträgt in der Inhibitor-Periode 539,5 ± 149,51 g/Tag und in der Placebo-Periode 402 ± 170,74 g/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$).

Tab. 23: Stuhlfeuchtgewicht (g) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Patient Sch.		Patient M.	
	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	929	750	457	350
2	854	545	724	655
3	1097	1004	386	318
4	1254	997	591	285
5	1281	820		
6	1210			

Abb. 14: Stuhlfeuchtgewicht (g/Tag) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



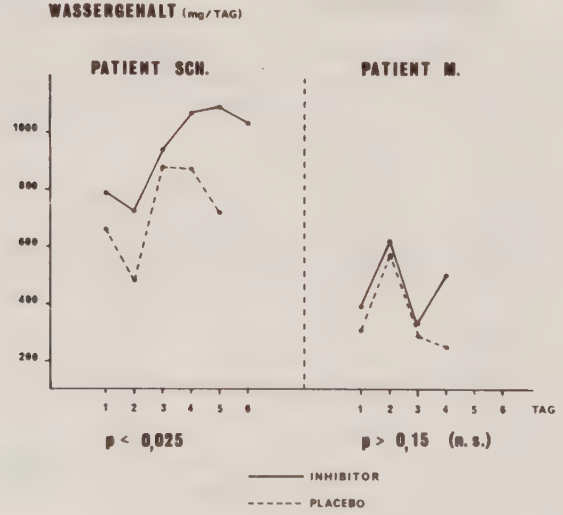
2.1.3 Feuchtigkeitsgehalt des Stuhls

- Patient Sch.: Der mittlere Feuchtigkeitsgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 940,52 ± 148,08 g H_2O/Tag, in der Placebo-Periode 723,34 ± 167,74 g/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,025$).
- Patient M.: Der mittlere Feuchtigkeitsgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 461 ± 127,61 g/Tag, in der Placebo-Periode 411,73 ± 135,58 g/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,15$).

Tab. 24: Feuchtigkeitsgehalt (g H_2O) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Patient Sch.		Patient M.	
	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	794,1	659,3	391	307,6
2	730,1	478,7	618,9	575,5
3	938,4	883,4	330	293,3
4	1071,9	874,9	504,1	470,5
5	1073,9	720,4		
6	1034,7			

Abb. 15: Feuchtigkeitsgehalt (g H_2O/Tag) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



2.1.4 Trockengewicht des Stuhls

- Patient Sch.: Das mittlere Trockengewicht beträgt in der Inhibitor-Periode 160,32 ± 26,04 g/Tag und in der Placebo-Periode 99,86 ± 23,1 g/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,0025$).
- Patient M.: Das mittlere Trockengewicht beträgt in der Inhibitor-Periode 78,5 ± 21,91 g/Tag und in der Placebo-Periode 45,03 ± 24,09 g/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 25: Trockengewicht (g) des Stuhls bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Patient Sch.		Patient M.	
	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	134,9	90,7	66	42,4
2	123,9	66,3	105,1	79,5
3	158,6	120,6	56	24,7
4	182,1	122,1	86,9	33,5
5	187,1	99,6		
6	175,3			

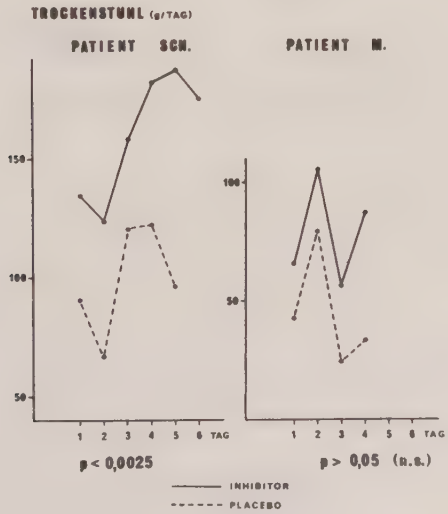


Abb. 16: Trockengewicht (g/Tag) des Stuhls bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

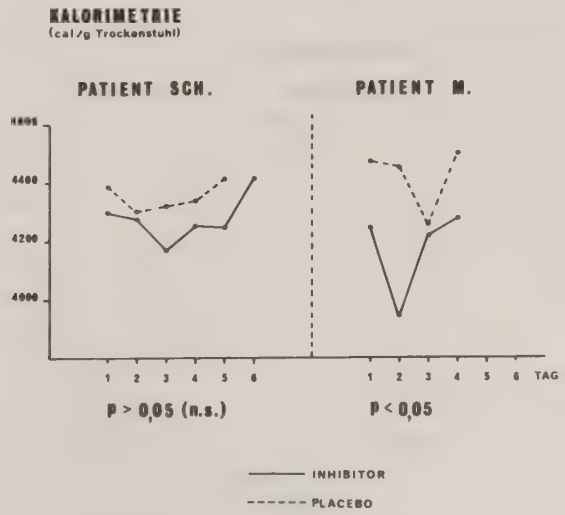
2.1.5 Energiegehalt des Trockenstuhls

- Patient Sch.: Der mittlere Energiegehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 4279,5 ± 81 cal/g und in der Placebo-Periode 4352,8 ± 48,06 cal/g. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).
- Patient M.: Der mittlere Energiegehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 4173,75 ± 53,33 cal/g und in der Placebo-Periode 4423,75 ± 113,11 cal/g. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$).

Tab. 26: Energiegehalt (cal/g Tro.stuhl) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Patient Sch.		Patient M.	
	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	4299	4387	4244	4477
2	4279	4301	3947	4455
3	4173	4320	4221	4257
4	4256	4339	4283	4506
5	4250	4417		
6	4420			

Abb. 17: Energiegehalt (cal/g) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



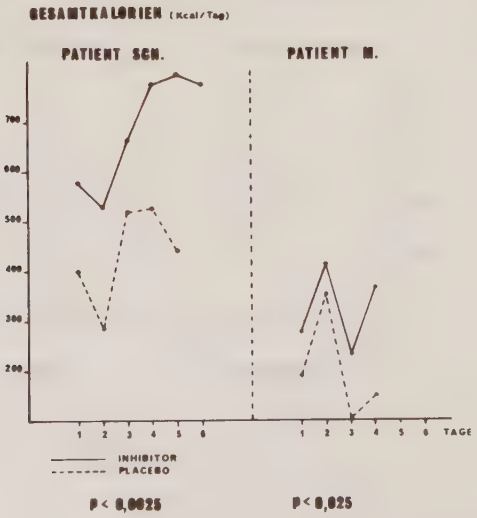
2.1.6 Energiegehalt des Feuchtstuhls

- Patient Sch.: Der mittlere Energiegehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 686,17 ± 113,02 kcal/Tag und in der Placebo-Periode 434,8 ± 100,39 kcal/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,0025$).
- Patient M.: Der mittlere Energiegehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 324,5 ± 81,26 kcal/Tag und in der Placebo-Periode 200 ± 108,39 kcal/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,025$).

Tab. 27: Energiegehalt (kcal) des Feuchtstuhls bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Patient Sch.		Patient M.	
	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	580	398	280	190
2	530	285	415	354
3	662	521	236	105
4	775	530	367	151
5	795	440		
6	775			

Abb. 18: Energiegehalt (kcal/Tag) des Feuchtstuhls bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



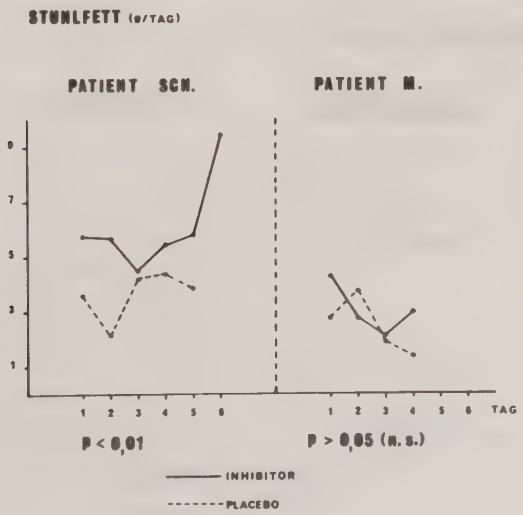
2.1.7 Fettgehalt des Stuhls

- Patient Sch.: Der mittlere Fettgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 6,12 ± 1,7 g/Tag, in der Placebo-Periode 3,56 ± 1,12 g/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,01$).
- Patient M.: Der mittlere Fettgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 3,01 ± 0,9 g/Tag und in der Placebo-Periode 2,43 ± 1,05 g/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 28: Fettgehalt (g) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Patient Sch.		Patient M.	
	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	5,79	3,61	4,26	2,72
2	5,71	1,63	2,73	3,75
3	4,52	4,26	2,12	1,89
4	5,43	4,4	2,93	1,35
5	5,81	3,88		
6	9,43			

Abb. 19: Fettgehalt (g/Tag) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



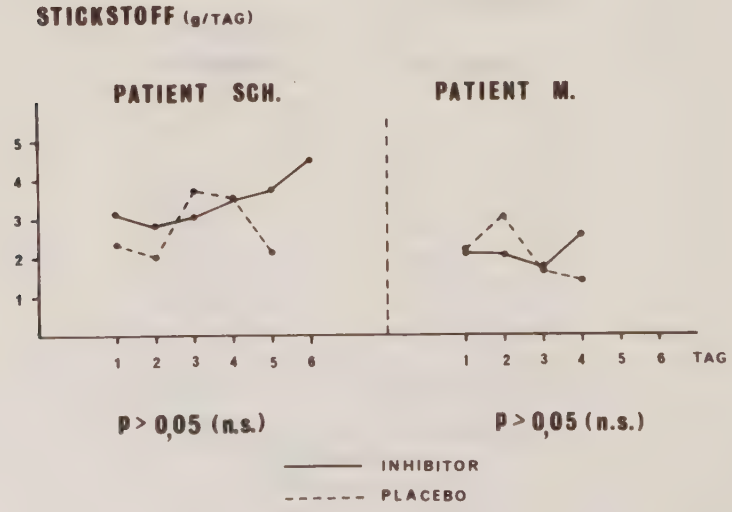
2.1.8 Stickstoffgehalt des Stuhls

- Patient Sch.: Der mittlere Stickstoffgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 3,47 ± 0,63 g/Tag und in der Placebo-Periode 2,76 ± 0,81 g/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).
- Patient M.: Der mittlere Stickstoffgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 2,14 ± 0,36 g/Tag und in der Placebo-Periode 2,11 ± 0,72 g/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$).

Tab. 29: Stickstoffgehalt (g) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Patient Sch.		Patient M.	
	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	3,13	2,37	2,1	2,19
2	2,86	2,0	2,08	3,09
3	3,03	3,74	1,76	1,68
4	3,48	3,53	2,62	1,46
5	3,77	2,18		
6	4,57			

Abb. 20: Stickstoffgehalt (g/Tag) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



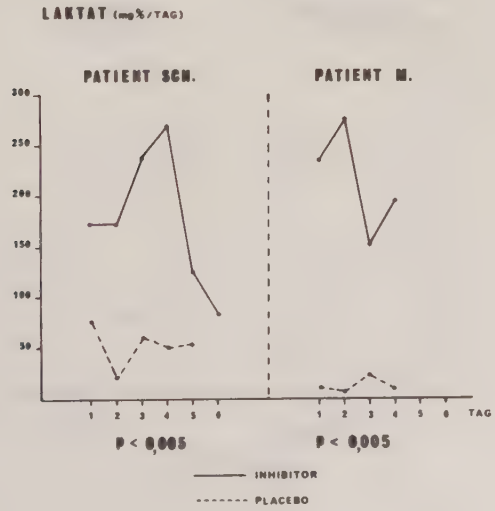
2.1.9 Laktatgehalt des Stuhls

- Patient Sch.: Der mittlere Laktatgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 177,24 ± 68,69 mg%/Tag und in der Placebo-Periode 53,2 ± 20,87 mg%/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,005$).
- Patient M.: Der mittlere Laktatgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 215,2 ± 51,87 mg%/Tag und in der Placebo-Periode 13,33 ± 7,12 mg%/Tag. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,005$).

Tab. 30: Laktatgehalt (mg%) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Patient Sch.		Patient M.	
	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	173,43	78,7	236	10,2
2	173,36	21	274,42	6,5
3	239,51	60,2	153,63	23,1
4	268,04	51,4	196,74	13,5
5	125,36	54,7		
6	83,71			

Abb. 21: Laktatgehalt (mg%/Tag) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



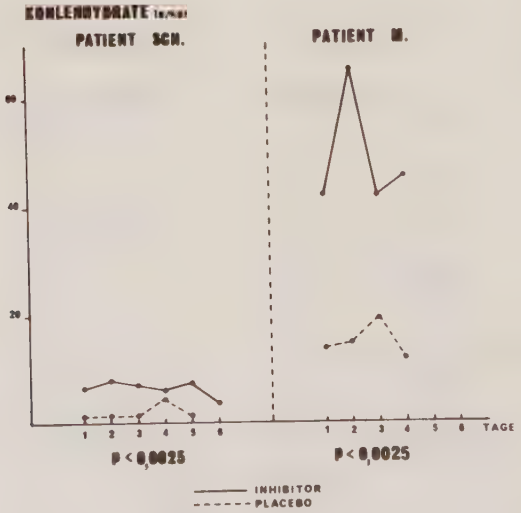
2.1.10. Kohlenhydratgehalt des Stuhls

- Patient Sch.: Der mittlere Kohlenhydratgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 6,56 ± 1,53 g/kg Stuhl und in der Placebo-Periode 2,15 ± 1,57 g/kg Stuhl. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,0025$).
- Patient M.: Der mittlere Kohlenhydratgehalt beträgt in der Inhibitor-Periode 49 ± 11,27 g/kg Stuhl und in der Placebo-Periode 14,95 ± 3,24 g/kg Stuhl. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich signifikant ($p < 0,0025$).

Tab. 31: Kohlenhydratgehalt (g/kg Stuhl) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Patient Sch.		Patient M.	
	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	6,48	1,37	42,2	13,8
2	8,04	1,39	65,7	14,6
3	7,1	1,48	42,2	19,5
4	6,23	4,95	45,9	11,9
5	7,73	1,56		
6	3,79			

Abb. 22: Kohlenhydratgehalt (g/kg Stuhl) bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



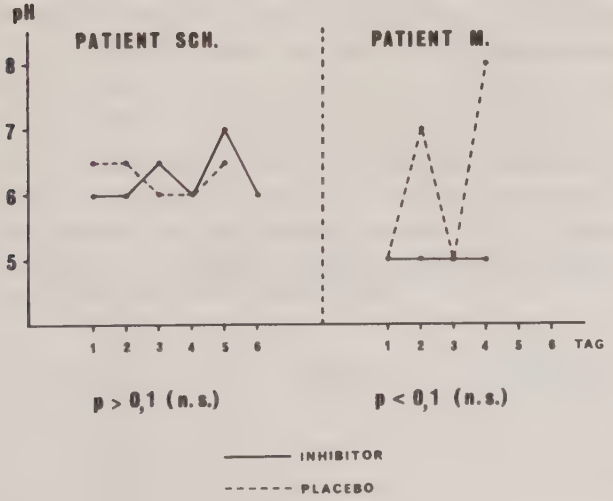
2.1.11 pH des Stuhls

- Patient Sch.: Der mittlere pH beträgt in der Inhibitor-Periode 6,25 ± 0,42 und in der Placebo-Periode 6,3 ± 0,27. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,1$).
- Patient M.: Der mittlere pH beträgt in der Inhibitor-Periode 5 ± 0 und in der Placebo-Periode 6,25 ± 1,5. Beide Versuchsperioden unterscheiden sich nicht signifikant ($p < 0,1$).

Tab. 32: pH-Wert des Stuhls bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode

Vers.-tag	Patient Sch.		Patient M.	
	Inhib.per.	Placeboper.	Inhib.per.	Placeboper.
1	6	6,5	5	5
2	6	6,5	5	7
3	6,5	6	5	5
4	6	6		
5	7	6,5		
6	6			

Abb. 23: pH-Wert des Stuhls bei Pat. Sch. und M. in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode



Patient K.

Inhibitor-Periode

Vers.-tag	Stuhl-feucht-gewicht	Wasser-gehalt	Stuhl-trocken-gewicht	cal/g Trocken-stuhl	Energie im Feucht-stuhl	Fett	Stick-stoff	Laktat	Kohlen-hydrate	pH
	g/Tag	mg/Tag	g/Tag		kcal/Tag	g/Tag	g/Tag	mg%/Tag	g/kg Stuhl	
1	272	232,6	39,4	4210	166	1,76	1,21	417,26	1,46	5
2	482	411,9	70,1	4396	308	2,6	2,04	323,07	0,74	5
3	440	376,3	63,7	4395	280	2,38	1,72	713,52	1,49	4
4	728	622,6	105,4	4239	447	3,75	3,12	472,89	1,34	5
5	378	323,2	54,8	4125	226	2,3	1,32	372,37	1,6	5
Mittel-wert	460	393,32	66,68	4273	285,4	2,56	1,88	459,82	1,33	4,8
S	169,39	144,87	24,52	119,42	105,4	0,73	0,77	152,23	0,34	

Placebo-Periode

1	469	414,4	54,6	4542	258	1,68	1,85	229,7	0,53	5
2	157	137,9	19,1	3971	76	0,69	0,64	33,6	0,3	5

2.2.1 Körperliches Befinden während der Studie

Nur Patient M. gab am 2. Tag der Placebo-Periode Übelkeit an. An den übrigen Tagen sowie von den anderen Patienten wurden keine Beschwerden angegeben.

2.2.2 Hunger, Appetit

Hungergefühl und Appetit traten bei allen drei Patienten in gewohntem Maße auf.

2.2.3 Makroskopische Stuhlveränderungen

Bei allen drei Patienten waren die Stühle in beiden Versuchsperioden dünn, wäßrig oder breiig. In der Inhibitor-Periode scheint eine Tendenz zu dünneren Stühlen aufzutreten. Eindeutige Unterschiede zwischen beiden Versuchsperioden sind jedoch nicht festzustellen.

3. Untersuchungen an hyperlipämischen Patienten (Typ IV) mit einem Glucosidase-Hemmer

Von 20 in Frage kommenden Patienten schieden 10 bereits in der Vorperiode aus, nachdem ihr Triglyzeridspiegel unter der verordneten Diät unter 200 mg% gesunken war. Nur 2 Patienten verblieben 18 Wochen in der Studie und führten diese somit zu Ende. Die übrigen 8 in die Studie aufgenommenen Patienten schieden meist schon vor dem Ende der ersten Versuchsperiode wegen der durch den Inhibitor ausgelösten Unverträglichkeitserscheinungen, wegen Krankheit oder wegen mangelnder Mitarbeit aus.

Angaben zum Körpergewicht und zu Serumuntersuchungen sind bei einem Kollektiv von 2 oder 3 Patienten nicht sinnvoll. Hunger, Appetit und Nebenwirkungen sollen aber beschrieben werden, da mit entsprechenden Angaben aus den vorigen Teilen der Arbeit verglichen werden kann.

3.4.1 Hunger, Appetit

starkes Hungergefühl: 1 Patient
mäßiges Hungergefühl: 5 Patienten

3.4.2 Nebenwirkungen

Bei 5 Patienten traten während der Studie Nebenwirkungen auf. Nur 2 Patienten gaben keine Nebenwirkungen an. Die übrigen 3 der 10 in die Studie aufgenommenen Patienten waren nicht zu Kontrolluntersuchungen erschienen. Folgende Angaben wurden gemacht:

Flatulenz:	2 Patienten (stark bzw. mäßig)
Meteorismus:	5 Patienten (4 stark, 1 mäßig)
Nausea:	1 Patient (mäßig bis stark)
Obstipation:	1 Patient (mäßig)
Darmspasmen:	1 Patient (stark)

Diese Studie konnte in der geplanten Form nicht durchgeführt werden. Eine zu geringe Anzahl an geeigneten Patienten, vorzeitige Beendigung der Studie wegen der Nebenwirkungen und Hinweise, daß unter ambulanter Behandlung die Versuchsbedingungen nicht eingehalten werden, stellen den Wert einer Aussage in Frage.

E. DISKUSSION

1. Untersuchungen an normalgewichtigen, freiwilligen Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer

Bei der Behandlung des Diabetes mellitus und in gewissem Sinne auch der Adipositas ist es erwünscht, daß die mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate nur langsam aus dem Darmlumen in die Blutbahn übertreten bzw. teilweise nicht utilisiert mit den Faeces wieder ausgeschieden werden. Von den verschiedenen Möglichkeiten, dieses Ziel zu erreichen, wurde in dieser Arbeit die Hemmung von Disaccharidasen durch einen α-Glucosidase-Hemmer untersucht. Der Inhibitor mit der Bezeichnung "Acarbose" beeinflußt den Abbau von Saccharose durch eine besondere Hemmaktivität gegenüber Saccharase. Daneben hemmt der Inhibitor aber auch den Abbau von Stärke und Dextrinen durch Hemmung des spaltenden Enzyms Maltase in der Darmwand. Es ist somit denkbar, daß man mit dieser Substanz auch die Serumglukosekonzentration bei Diabetikern günstig beeinflussen kann. Weiterhin wäre denkbar, daß die Triglyzeridsynthese und damit die Triglyzeridkonzentration im Serum durch den langsameren Einstrom von Glukose vermindert wird. Eine weitere Möglichkeit, diese Substanz therapeutisch einzusetzen, ist die Therapie der Adipositas: eine verminderte Ausnutzung der mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate könnte über eine vermehrte Energieausscheidung mit den Faeces bzw. als Folge einer verminderten oder verzögerten Glukoseresorption mit nachfolgend geringerer Insulinfreisetzung die Abnahme des Körpergewichts begünstigen.
Untersuchungen an normalgewichtigen, freiwilligen Versuchspersonen zeigten, daß unter standardisierten Versuchsbedingungen bei täglicher Einnahme von 4 x 100 mg des Inhibitors weder Kohlenhydrate, Fett und Stickstoff noch Gesamtenergie in vermehrtem Umfang mit den Faeces ausgeschieden wurden. Ebenso waren auch die Glukose- und Insulinkonzentrationen

im Serum nicht signifikant verändert. Eine Erklärung hierfür könnte die weitere Resorption von ins Kolon übergetretenen Kohlenhydraten, deren Abbauprodukte, sowie auch von Fett und Eiweiß unter der Wirkung des Inhibitors sein. Ein Teil der Kohlenhydrate wird wohl aber durch Gärung in Laktat übergeführt. Darauf weisen zum einen der deutlich niedrigere pH der Faeces, zum anderen die unter Gabe des Inhibitors verstärkt auftretenden Nebenwirkungen, besonders der Meteorismus, hin. Der geringe Unterschied des Laktatgehalts der Faeces in der Inhibitor- und in der Placebo-Periode läßt auf eine weitgehende Resorption des Laktats im Kolon schließen, wodurch dieses energetisch nicht verlorengeht. Offensichtlich bewirkt schon ein geringer Mehrgehalt der Faeces an Laktat einen signifikanten Unterschied des pH-Wertes zwischen Verum- und Placebo-Periode. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß andere organische Säuren nicht bestimmt worden sind.

2. Untersuchungen an kolektomierten Versuchspersonen mit einem Glucosidase-Hemmer

In welcher Größenordnung Kohlenhydrate unter Gabe eines Glucosidase-Inhibitors das Ileum mit dem Darminhalt verlassen, bzw. wieviel Energie ins Kolon übertritt, läßt sich wegen des bakteriellen Abbaus an Versuchspersonen mit intakter Ileum-Kolon-Passage nur unzureichend überprüfen. Aufschlüsse hierüber sollten die Bestimmung von Kohlenhydraten, Laktat und Energie in den Faeces von total kolektomierten Patienten unter standardisierten Versuchsbedingungen sowohl unter Gabe des Inhibitors (4 x 100 mg) als auch eines Placebos gewonnen werden. Hierbei wurden in der Verum-Periode neben einem signifikant höheren Kohlenhydrat- und Energiegehalt auch signifikant höhere Laktatwerte gefunden. Das hier gefundene Laktat ist ohne Zweifel eine Folge der bakteriellen Besiedlung des Dünndarmes bei Ileostomapatienten. Diese Befunde lassen somit annehmen, daß der Inhibitor zu einem vermehrten Übertritt von Kohlenhydraten und Laktat in den Dickdarm führt.

Im Gegensatz zu den gesunden Versuchspersonen war beim Stuhl-pH der Ileostomapatienten kein Unterschied zwischen Verum- und Placebo-Periode zu erkennen. Der Bikarbonatreichtum des Dünndarmes dürfte hierfür die Ursache sein.

3. Untersuchungen an hyperlipämischen Patienten (Typ IV) mit einem Glucosidase-Hemmer

Bei der Mehrzahl der ursprünglich für die Studie in Frage kommenden Patienten zeigte sich, daß erhöhte Triglyzeridspiegel schon in kurzer Zeit allein durch kalorienreduzierte Diät in den Normbereich zu senken war. Bei den 2 Patienten, die den Versuch über die volle Länge durchführten, kam es weder zu einer Änderung der Triglyzeridkonzentration im Serum noch zu Änderungen des Körpergewichtes.
Sieben Patienten gaben unter Einnahme des Inhibitors abdominelle Beschwerden in Form von Meteorismus und Flatulenz an. Hierbei dürfte es sich um Folgen von Gärvorgängen im Kolon handeln.
Auf Hunger und Appetit scheint der Inhibitor keinen Einfluß zu nehmen.

Zusammenfassend ergeben sich aus dieser Studie Hinweise darauf, daß unter einem α-Glucosidase-Inhibitor vermehrt Glukose liefernde Kohlenhydrate bzw. Laktat aus dem Ileum ins Kolon übertreten. Im Verhältnis zum Kohlenhydratverzehr sind diese Mengen jedoch sehr gering und werden bei gesunden Versuchspersonen mit normaler Kolonfunktion durch Stuhluntersuchungen nicht erfaßt. Es kann deshalb eine weitgehende Resorption dieser Substanzen im Kolon angenommen werden. Fett- und Eiweißresorption werden durch den Inhibitor nicht beeinflußt.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr.med. H. Kasper für die Überlassung des Themas und die wertvollen Anregungen und Vorschläge zur Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. Flaßhoff, Bad Kissingen, bin ich zu Dank verpflichtet für die Durchführung eines Teils der Untersuchungen in dessen Labor.

Für die Übernahme des Korreferates möchte ich mich bei Herrn Professor Dr.med. K. Kochsiek herzlich bedanken.

Fräulein Schöller danke ich für die freundliche Mithilfe und die Unterweisung in die Methoden der hier durchgeführten Untersuchungen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Asp, N.G. et al.: Distribution of disaccharidases, alkaline phosphatases, and some intracellular enzymes along the human small intestine. Scand. J. Gastroenterol. 10 (6), 1975, 647-51

2. Auricchio, S., Rubino, A., Tosi, R., Semenza, G., Landolt, M., Kistler, H., Prader, A.: Disaccharidase activities in human intestinal mucosa. Enzymologica biologica et clinica (Basel) 1963 (3), 193-208

3. Fa. Bayer AG: eigene, unveröffentlichte Vorversuche

4. Berg, N.O., Dahlqvist, A., Lindberg, T., Norden: Correlation between morphological alterations and enzyme activities in the mucosa of the small intestine. A. Scand. J. Gastroenterol. 1973 (8), 703-12

5. Caspary, W.F.: Sucrose malabsorption in man after ingestion of α-glycosidehydrolase inhibitor. The Lancet, 1978, 1231-33

6. Chong, M.L., Clinton, O., Chichester, Tung Ching lee: Effect of Maillard Reaction Products on Disaccharidase Activities in The Rat. J. of agricultural and foot chemistry 25 (4), 1977

7. Cook, G.C., Snook, C.R.: Site of glucose absorption from the intestine of Zambian African subjects. Amer. J. clin. Nutr. 27, 1974, 91-5

8. Dahlqvist, A.: Assay of intestinal disaccharidases. Enzym. biol. clin. (Basel) 11, 1970, 52-66

9. Crane, R.K., Menard, D., Preiser, H., Cerda, J.: Membranes and diseases (edited by L. Bolis, J.F. Hoffmann, and A. Leaf) p. 229, New York 1976

10. Demling, L., Phillip, J.: Chronische Verdauungsinsuffizienz. Kolloquium Homburg 1978, 48 ff.

11. Faloon, W.W.: Metabolic effects of nonabsorbable antibacterial agents. Amer. J. clin. Nutr. 23, 1970, 645

12. Fordtran, J.S., Clod, P.H., Soergel, K.H., Ingelfinger, F.J.: Sugar absorption tests with special reference to 3-O-methyl-d-glucose and d-xylose. Ann. intern. Med. 57, 1962, 883

13. Frisius, H. et al.: Depression der Disaccaridase-Aktivitäten unter Bencyclan-Hydrogenfumarat. Klin. Wochenschrift 54 (18), 1976, 895-7

14. Frommer, W. et al.: zit. nach (33)

15. Gray, G.M.: Carbohydrate digestion and absorption. Role of the small intestine. New Engl. J. Med. 292 (23), 1975, 1225

16. Gray, G.M., Ingelfinger, F.J.: Intestinal absorption of sucrose in man: the site of hydrolysis and absorption. J. clin. Invest. 44, 1965, 390-8

17. Haemmerli, U.P., Kistler, H.J.: Disaccharide malabsorption. Dis. MTH 7, 1966, 3-51

18. Karlson: Biochemie, 8. Aufl., 1972, 281

19. Keup, U., Puls, W.: Metabolic studies with an amylase inhibitor (Bay e 4609). Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 287, Suppl. R. 85, 1975

20. Levine, R.A.: Effect of dietary gluten upon neomycin induces malabsorption. Gastroenterology 52, 1967, 685

21. Levy, G.A. et al.: The inhibition of glucosidases by aldonolactones. Adv. Enzymol. 36, 1972, 151-81

22. Madzarovova-Nohejlova, J.: Dünndarmdisaccharidase-aktivität bei Erwachsenen. Dtsch. Z. Verd.- u. Stoffwechselkr. 34, 1974, 229-31

23. Madzarovova-Nohejlova, J.: Small Bowel Disaccharides Activity in Hyperazotaemic States. Mod. Gastroenterology 1969, 895-8

24. Malis, F., Fric, P., Lodja, Z., Stepankova, R., Kruml, J.: Verdauungsenzyme des Dünndarms und Pankreas bei keimfreien Tieren. Dtsch. Z. Verd.- u. Stoffwechselkr. 34, 1974, 225-8

25. Newcomer, A.D., Mc Gill, D.B.: Distribution of disaccharidase activity in the small bowel of normal and lactase deficient subjects. Gastroenterology 51, 1966, 481-8

26. Niessen, K.H., Sayer, T.H., Schunder, E.: Beeinflussung der Aktivitäten von Enterokinasen und Disaccharidasen beim Menschen durch oral applizierbare Antibiotika.
Arzneimittelforschung 26 (6), 1976, 1216-21

27. Perlow, W. et al.: Symptomatic intestinal disaccharidase deficiency in alcoholics.
Gastroenterology 72 (4pt1), 1977, 680-4

28. Priscu, R. et al.: Diarei cronice priu intolerantá la glucide (diarei priu deficit in dizaharidoce si priu tulburari de transfer ale aldozelor).
Pediatria (Bucur) 23, 1974, 193-204

29. Rapoport, Biochemie, 7. Auflage 1977

30. Puls, W., Keup, U.: Influence of an α-amylase inhibitor (Bay d 7791) on blood glucose serum insulin and NEFA in starch loading tests in rats, dogs, and man.
Diabetologica 9, 1973, 97-101

31. Puls, W., Keup, U.: Resent advances in obesity Research I, 391 (A. Howard ed.) London: Newman 1975

32. Puls, W., Keup, U.: Inhibition of sucrase by tris in rat and man demonstrated by oral loading tests with sucrose.
Metabolism 24, 1975, 93

33. Report to th Research Committee to the Britisch Tuberc. Ass. by the clinical Trials Subcommittee.
Brit. J. Med. 4, 1968, 402

34. Schmidt, D.D., Frommer, W., Junge, B., Müller, L., Wingender, W., Truscheit, E.: α-glycosidase inhibitors. New complex oligosaccharides of microbiological origin.
Naturwissenschaften 64, 1977, 535

35. Silk, D.B.A., Webb, J.P.W., Lane, A.E., Clark, M.L., Dawso, A.M.: Functional differentiation of human jejunum and ileum: a comparison of the handling of glucose peptides and amino acids.
Gut 15, 1974, 444-9

36. Talley, R.B., Schedl, H.P., Clifton, J.A.: Small intestinal glucose, electrolyte, and waterabsorption in cirrhoses.
Gastroenterology 47, 1964, 382

37. Tandon, R.K. et al.: Increased disaccharidase activity in human diabetics.
Am. J. clin. Nutr. 28 (6), 1975, 621-5

L e b e n s l a u f

6.7.1949	geboren als Sohn des Dr. Fritz Bräuninger, Tierarzt, damals wohnhaft in Unterjesingen bei Tübingen, und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Maier.
seit 1951	wohnhaft in Balingen/Württ.
1956 - 1960	Besuch der Grundschule in Balingen
1960 - 1968	Besuch des Gymnasiums in Balingen
Juni 1968	Abitur
Juli 1968 - Dez. 1969	Wehrdienst
WS 1969 - April 1974	Studium der Ernährungswissenschaft an der Universität Hohenheim mit Diplom als Abschluß (2.5.1974)
SS 1974 - Okt. 1980	Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg mit Staatsexamen als Abschluß (24.10.1980)
seit Jan. 1981	Assistenzarzt am Krankenhaus Obernzell

seit 23. Dezember 1980 verheiratet mit Gabriele Bräuninger, geb. Carl

Wolfgang Bräuninger

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80